

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Quince años del síndrome antifosfolipídico catastrófico. ¿Qué hemos aprendido?

José A. Gómez Puerta¹

Resumen

El síndrome antifosfolipídico (SAF) catastrófico es una variante inusual pero potencialmente letal del SAF. El SAF catastrófico fue descrito por primera vez hace ya 15 años y se caracteriza por la presencia de fallo multiorgánico en un corto período de tiempo acompañado de trombosis de pequeños vasos. En un porcentaje considerable de pacientes los eventos tromboticos son desencadenados por un factor precipitante, tales como infecciones, cirugías, traumatismos o brotes "lúpicos" entre otros. El tratamiento de elección se basa en la combinación de heparina y esteroides endovenosos, inmunoglobulinas endovenosas y/o recambios plasmáticos. La supervivencia del SAF catastrófico ha mejorado durante los últimos años, aunque la mortalidad global de dichos pacientes sigue estando alrededor de un 50%.

Palabras clave: Anticuerpos antifosfolipídicos, síndrome antifosfolipídico catastrófico, fallo multiorgánico.

Summary

The catastrophic antiphospholipid syndrome (APS) was described 15 years ago as a potentially life-threatening variant of presentation of APS. Catastrophic APS is characterized by clinical evidence of multiple organ involvement developed

over a very short time period and histopathological evidence of multiple small vessel occlusions. An early recognition of potential triggers such as infections, surgery, traumatismos or lupus "flares" is mandatory in these patients. The combination of high doses of intravenous (iv) heparin, iv steroids, iv gammaglobulins and/or repeated plasma exchanges is the basic treatment of choice for all patients with this severe condition. The survival rate of catastrophic APS patients have improved during last years, however, global mortality is around 50%.

Keywords: Antiphospholipid antibodies, catastrophic antiphospholipid syndrome, Multiorgan failure

Introducción

Un reducido número de pacientes con síndrome antifosfolipídico (SAF) (cerca del 1%) presentan una forma acelerada de trombosis de predominio en la microvasculatura, la cual conduce a fracaso multiorgánico y la muerte en un considerable número de casos. Dicha variante fue descrita hace 15 años por primera vez por Ronald Asherson y es conocida como SAF catastrófico¹. En 1993, se propuso el epónimo de síndrome de "Asherson" a dicha variante del SAF, como reconocimiento a sus aportaciones².

¹ Servicio de Reumatología, Hospital Clínic, Barcelona.

Recibido para publicación: mayo 4/2007
Aceptado en forma revisada: junio 15/2007

Debido a su rareza, se creó un registro internacional “CAPS Registry” (Anexo 1) (www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS.HTM) donde se recogen todos los casos descritos (tanto casos publicados como casos no publicados) del SAF catastrófico. Dicho registro ha permitido recoger hasta la fecha cerca de 300 casos, lo cual ha permitido describir las características clínicas y el pronóstico de dichos pacientes, como también establecer guías de tratamiento³⁻⁵.

En la presente revisión se resumen las principales características clínicas de los pacientes con SAF catastrófico, su pronóstico a largo plazo incluyendo las principales causas de mortalidad y se describen las diferentes pautas de tratamiento.

Características clínicas

El SAF catastrófico, difiere de la forma “clásica” de SAF en diferentes aspectos. El SAF clásico suele producir trombosis en un sólo vaso (arterial o venoso) de mediano o gran calibre y con tasas de recurrencias bajas con tratamiento anticoagulante. Por su parte el SAF catastrófico afecta a múltiples órganos a la vez con predominio de afectación parenquimal y de pequeños vasos. En al rededor de un 60% de los casos se reconoce un factor desencadenante, principalmente infecciones, cirugías, suspensión de la anticoagulación, procesos neoplásicos, el embarazo y el puerperio, entre otros⁶.

Las manifestaciones del SAF catastrófico dependen de dos factores: los órganos afectados y la extensión de la trombosis, y las manifestaciones secundarias a la respuesta inflamatoria sistémica en relación con la liberación de citocinas de los tejidos necróticos. A diferencia de la forma “clásica” del SAF, el SAF catastrófico afecta órganos inusuales como testículos, ovarios y útero. Los pacientes tienen frecuentemente afectación pulmonar en forma de distrés respiratorio del adulto o hemorragia alveolar y afectación intra-abdominal en forma de isquemia intestinal, insuficiencia suprarrenal, microangiopatía trombótica renal, necrosis de la vesícula biliar o infartos esplénicos entre otros^{3, 4}. A diferencia también de la forma “clásica”, el SAF catastrófico puede presentar formas más graves de trombocitopenia y hasta una quinta parte de los pacientes desarrollan una coagulación intravascular diseminada⁷. Las principales manifestaciones clínicas de los pacientes con SAF se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas, demográficas y de laboratorio de 250 pacientes con SAF catastrófico.

Características demográficas	
Género (No. Femenino/ No. Masculino)	117/ 73
Edad al inicio del SAF catastrófico (media)	37 ± 14
Diagnóstico (%)	
SAF primario	116 (46)
LES	100 (40)
Lupus-like	12 (5)
Otros	22 (9)
Pacientes con factor precipitante	143 (56)
Pacientes con SAF catastrófico como primera manifestación del SAF	116 (46)
Principales órganos afectados (%)	
Riñón	180 (70)
Pulmón	163 (64)
Sistema nervioso central	158 (62)
Corazón	131 (51)
Piel	128 (50)
Hígado	85 (33)
Intestino	60 (23)
Venas periféricas (trombosis)	59 (23)
Bazo	48 (19)
Glándula suprarrenal	33 (13)
Arterias periféricas (trombosis)	27 (11)
Páncreas	19 (7)
Retina	17 (7)
Nervio periférico	12 (5)
Médula ósea	10 (4)
Características de laboratorio No/No. Pacientes evaluados (%)	
aCL IgG	197/236 (83)
aCL IgM	92/221 (41)
aCL IgA	3/71 (4)
Anticoagulante lúdico	173/223 (77)
Coagulación intravascular diseminada	33/221(15)
Anemia hemolítica microangiopática	19/221 (8)

Recientemente analizamos un grupo de quince pacientes con SAF catastrófico desencadenado durante el embarazo y el puerperio⁸. De las quince pacientes, se obtuvo información sobre los antecedentes obstétricos en catorce casos. Sólo una paciente tenía historia de embarazos exitosos, nueve pacientes habían tenido abortos previos o pérdidas fetales y cuatro pacientes no tenían historia de embarazos previos. Siete (50%) de catorce casos ocurrieron durante el embarazo (entre la semana 17 y 38 de gestación), seis (43%) ocurrieron en el puerperio (entre el segundo día y tres semanas después del parto) y un (7%) paciente después de un curetaje por muerte fetal. En cuatro (26%) pacientes, el SAF catastrófico fue la primera manifestación del SAF. Las características clínicas generales del SAF catastrófico durante el embarazo o el puerperio fueron similares a las del SAF catastrófico desencadenado por otros factores a excepción de una tasa mayor de abortos previos. No obstante se encontró una serie de manifestaciones particulares en este grupo de pacientes, tales como síndrome de HELLP en ocho (53%) pacientes (en siete casos HELLP grave), infartos placentarios en cuatro (27%), la trombosis de la vena pélvica en un (7%) paciente y la microangiopatía trombótica del miometrio en un (7%) paciente. Siete (46%) madres murieron como consecuencia del SAF catastrófico. El pronóstico fetal fue disponible en trece casos. Únicamente seis (46%) neonatos sobrevivieron (tres de ellos fueron neonatos prematuros), mientras que siete (54%) fallecieron.

Criterios clasificatorios del SAF catastrófico

Debido a la heterogeneidad de las formas de presentación del SAF catastrófico, se establecieron unos criterios preliminares de clasificación tras una reunión de expertos celebrada en Taormina, Italia, en 2002 (Tabla 2)⁵. Posteriormente, analizamos la validez de dichos criterios en 176 pacientes con SAF catastrófico⁹. De acuerdo con estos criterios cerca del 51% de los pacientes tenían un SAF catastrófico definitivo, mientras que el 40% de los pacientes tenían un SAF catastrófico probable, obteniendo una sensibilidad del 90% y una especificidad del 99%; por lo cual concluimos que los criterios de clasificac-

Tabla 2. Criterios clasificatorios del SAF catastrófico.

- Evidencia de compromiso en tres o más órganos, sistemas o tejidos*.
- Desarrollo de las manifestaciones de forma simultánea o en menos de una semana.
- Confirmación histopatológica de trombosis de pequeños vasos en al menos un órgano o tejido **.
- Confirmación de la presencia de los anticuerpos antifosfolipídicos (anticoagulante lúpico y/o anticardiolipina)***.

* En términos generales las trombosis vasculares se confirman mediante pruebas de imagen. El compromiso renal se define como el aumento en un 50% de las concentraciones séricas de creatinina, hipertensión grave (>180/100 mm Hg) y/o proteinuria (>500 mg/24 horas).

** Para la confirmación histopatológica, se debe evidenciar trombosis de pequeños vasos y puede ocasionalmente co-existir la presencia de vasculitis.

*** Si el paciente no ha sido diagnosticado previamente de SAF, se requiere la confirmación de los AAF al menos seis semanas después del evento (no son necesarios al momento del evento) de acuerdo a los criterios clasificatorios de Sapporo de SAF.

Síndrome catastrófico definitivo:

- Los cuatro criterios

Síndrome catastrófico probable:

- Los cuatro criterios, excepto por el compromiso de solo dos órganos, sistemas o tejidos.
- Los cuatro criterios, excepto por la no confirmación seis semanas después del evento de los AAF debido a muerte del paciente o a que no habían sido determinados previamente.
- Criterios 1, 2 y 4
- Criterios 1, 3 y 4 con el desarrollo de un tercer evento al menos una semana después del evento pero menos de un mes después, a pesar del tratamiento anticoagulante.

ción establecidos para el SAF catastrófico eran una herramienta útil para su estudio.

Tratamiento

El tratamiento del SAF catastrófico se basa fundamentalmente en tres categorías: 1) las terapias profilácticas, 2) las terapias específicas y 3) las terapias no específicas.

Aunque aún no se conoce bien por qué ciertos pacientes desencadenan el evento trombótico tras ciertos factores desencadenantes, es de vital impor-

tancia la prevención y reconocimiento temprano de los mismos. En primer lugar toda infección (incluso infecciones banales) debe ser tratada correctamente. Aquellos pacientes con SAF previo sometidos a procedimientos quirúrgicos (inclusive cirugías menores) deben ser correctamente anticoagulados con heparina endovenosa antes y después del procedimiento. El embarazo y el puerperio deben de ser tenidos en cuenta como períodos de alta susceptibilidad para el desarrollo de un SAF catastrófico. Por tal motivo debe de mantenerse un control estricto en la anticoagulación durante el periparto en pacientes con eventos tromبóticos previos¹⁰.

Una vez iniciado el evento tromبótico, es importante realizar un tratamiento intensivo y combinado basado en anticoagulación, esteroides, inmunoglobulinas endovenosas y/o recambios plasmáticos. Se recomienda el uso de heparina sódica endovenosa durante siete a diez días y posteriormente mantener anticoagulación oral con INR alrededor de 3,0. Los esteroides son de alta utilidad no solo en el manejo de los brotes “lúpicos” sino también en el manejo de la respuesta sistémica inflamatoria. Se recomienda el uso de inmunoglobulinas endovenosas durante cuatro a cinco días a una dosis de 0,4 gm/kg/día. Se han utilizado en algunos casos otras terapias de segunda línea como lo son la ciclofosfamida [especialmente en paciente con lupus eritematoso sistémico (LES) asociado], el Rituximab (en casos de trombocitopenia refractaria) o la fibrinólisis (en casos de tromboembolismo pulmonar masivo o isquemias arteriales). En casos puntuales se ha requerido la amputación de extremidades por necrosis extensas. En la Figura 1 se propone un esquema para el paciente con SAF catastrófico¹⁰.

Finalmente, otras medidas de soporte en el paciente crítico como la ventilación mecánica, la hemofiltración continua y el uso de inotrópicos también son necesarias en muchos de estos pacientes

Mortalidad y pronóstico del SAF catastrófico

A pesar de un tratamiento intensivo, la mortalidad del SAF catastrófico continúa siendo alta (cerca del 50%). Las principales causas de muerte en estos pacientes las constituyen el compromiso del sistema

nervioso central (SNC) (ictus, hemorragia cerebral y encefalopatía), el compromiso cardiaco y las infecciones¹¹. Un reciente análisis del “CAPS Registry” demostró un descenso en la mortalidad en los casos más recientes, debido en parte a un abordaje más agresivo que incluye la utilización de recambio plasmático, inmunoglobulinas endovenosas, anticoagulación en fases tempranas, esteroides parenterales y en algunos casos cubrimiento anti-biótico de amplio espectro¹¹.

Afortunadamente una vez el paciente se recupera del evento tromبótico, el curso clínico suele ser favorable siempre y cuando se mantenga el tratamiento anticoagulante. Recientemente, Erkan y colaboradores¹² describieron que cerca del 66% de los pacientes que sobrevivieron al episodio de SAF catastrófico se mantienen libres de nuevos eventos durante un seguimiento medio de 62 meses. No obstante, un 26% de los pacientes que sobrevivieron desarrollaron nuevos eventos relacionados con el SAF. Bayraktar y colaboradores¹³ compararon las características clínicas y serológicas de los pacientes con SAF catastrófico asociado a SAF primario (N=127) con los pacientes con SAF asociado a LES (N=103). No se encontraron diferencias significativas en ambos grupos, excepto por una incidencia mayor de compromiso en SNC y pancreático en pacientes con SAF catastrófico asociado a LES.

Aquellos pacientes con SAF primario tuvieron una incidencia mayor de aCL IgG a títulos elevados (= 80 U). Después de realizar un análisis logístico, el compromiso renal, la anticoagulación, la hemodiálisis y la ciclofosfamida tenían un efecto sobre el pronóstico de los pacientes con SAF catastrófico primario, mientras que el compromiso pulmonar, la trombocitopenia, la anticoagulación y la ciclofosfamida tenían un efecto sobre el pronóstico del SAF catastrófico asociado al LES. Finalmente, los autores sugieren que la presencia de LES asociado es un mal pronóstico en pacientes con SAF catastrófico.

Las recaídas son infrecuentes en pacientes con SAF catastrófico, siendo reportadas en 9 (3,2%) de 282 casos. De un total de 18 episodios analizados, se identificó un factor precipitante en la mitad de los casos (principalmente procesos infecciosos). Trece (72%) de los dieciocho pacientes con recaídas tenían anemia hemolítica microangiopática¹⁴.

Referencias

1. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 508-512.
2. Piette JC, Cervera R, Levy R, Nasonov EL, Triplett DA, Shoenfeld Y. The catastrophic antiphospholipid syndrome – Asherson’s syndrome. *Ann Med Intern* 2003; 154: 95-96.
3. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Font J, Lie JT, Borcoglu A, et al. Catastrophic antibody syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77: 195-207.
4. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 355-376.
5. Asherson RA, Cervera R, de Groot P, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: International consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12: 530-534.
6. Cervera R, Gómez-Puerta JA, Espinosa G et al. “CAPS registry”: A review of 200 cases from the international registry of patients with catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: S75.
7. Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Gómez-Puerta JA, Musuruana J, Bucciarelli S, et al. Disseminated intravascular coagulation in catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and haematological characteristics of 23 patients. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 943-946.
8. Gómez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, Asherson RA, García Carrasco M, Da Costa IP et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy and puerperium: maternal and fetal characteristics of 15 cases. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(6): 740-746.
9. Cervera R, Font J, Gómez-Puerta JA, Espinosa G, Cucho M, Bucciarelli S, et al. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1205-1209.
10. Cervera R, Asherson RA, Font J. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32: 575-590.
11. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, Erkan D, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2568-2576.
12. Erkan D, Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Font J, Piette JC, Lockshin MD. Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 530-533.
13. Bayraktar UD, Erkan D, Bucciarelli S, Espinosa G, Asherson R. The clinical spectrum of catastrophic antiphospholipid syndrome in the absence and presence of lupus *J Rheumatol* 2007; 34: 346-352.
14. Espinosa G, Bucciarelli S, Cervera R, Bové A, Ramos-Casals M, Gómez Puerta JA. Relapsing catastrophic antiphospholipid syndrome: potential role of microangiopathic hemolytic anemia in disease relapses (en prensa).

Anexo 1: The Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid antibodies).

Coordinadores: Ricard Cervera, Jean-Charles Piette, Yehuda Shoenfeld, Silvia Bucciarelli and Ronald A Asherson.
 Miembros del “ Catastrophic APS Registry Project Group” los cuales han contribuido al estudio del SAF catastrófico:

Mary-Carmen Amigo, Rheumatology Department, Instituto Nacional de Cardiología; Leonor Barile-Fabris, Rheumatology Department, Hospital de Especialidades, Centro Medico la Raza IMSS, Mexico City, Mexico; Jean-Jacques Boffa, Department of Nephrology, Hôpital Tenon, Paris, France; Marie-Claire Boffa, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France; Ignacio Chávez, Mexico City, Mexico; Joab Chapman, Neuroimmunology Service, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel; Christopher Davidson, Department of Cardiology, Royal Sussex Hospital, Brighton, UK; Alex E Denes, Division of Oncology, Department of Medicine, Washington University School of Medicine, St Louis, USA; Ronald HWM Derksen, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands; JF Diaz Coto, Caja Costarricense del Seguro Social, San Jose, Costa Rica; Patrick Disdier, Service de Medecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire Timone, Marseille, France; Rita M Egan, Department of Medicine, University of Kentucky Medical Center, Lexington, USA; M. Ehrenfeld, Chaim Sheba Medical Center and Tel-Aviv University, Tel-Hashomer, Israel; R Enriquez, Nephrology Section, Hospital General de Elx, Spain; Fernanda Falcini, Department of Paediatrics, University of Florence, Italy; Leslie S Fang, Renal Associates, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, USA; Mario García-Carrasco, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, Mexico; Jose A. Gómez-Puerta, Rheumatology Department, Hospital Clínic, Barcelona, Spain; John T Grandone, Neenah, Wisconsin, USA; Anagha Gurjal, Division of Hematology/Oncology, Barbara Ann Karmanos Cancer Institute, Detroit, Michigan, USA; Gilles Hayem, Department of Rheumatology, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris, France; Graham R V Hughes, Lupus Research Unit, The Rayne Institute, St Thomas’ Hospital, London, UK; Sohail Inam, Riyadh Armed Forces Hospital Riyadh, Saudi Arabia; K Shashi Kant, Department of Internal Medicine, University of Cincinnati College of Medicine, Ohio, USA; Munther A. Khamashta, Lupus Research Unit, The Rayne Institute, St Thomas’ Hospital, London, UK; Craig S Kitchens, Department of Medicine, University of Florida, Gainesville, USA; Michael J Kupferminc, Department of Obstetrics and Gynaecology, Lis Maternity Hospital, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; Gabriela de Larrañaga, Hospital Muñiz, Buenos Aires, Argentina; Roger A Levy, Department of Rheumatology, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; Michael D. Lockshin, Hospital for Special Surgery, New York, USA; Siu Fai

Lui, Department of Medicine, Prince of Wales Hospital and Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong; Peter J Maddison, Gwynedd Rheumatology Service, Ysbyty Gwynedd, Bangor, UK; Yoseph A Mekori, Department of Medicine, Meir Hospital, Kfar Saba, Israel; Takako Miyamae, Department of Paediatrics, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama, Japan; John Moore, Department of Haematology, St Vincents Hospital, Sydney, Australia; Haralampos M. Moutsopoulos, Department of Pathophysiology, Medical School, National University of Athens, Athens, Greece; Francisco J Muñoz-Rodríguez, Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clinic, Barcelona, Catalonia, Spain; Jacek Musial, Jagiellonian University School of Medicine, Krakow, Poland; Ayako Nakajima, Institute of Rheumatology, Tokyo Women’s Medical University, Tokyo, Japan; Michael C Neuwelt, Medical Service, VA Palo Alto Health Care System, USA; Ann Parke, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatic Diseases, University of Connecticut Health Center, Connecticut, USA; Jean-Charles Piette, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France; Sonja Praprotnik, University Clinical Center, Department of Rheumatology, Ljubljana, Slovenia; Bernardino Roca, Department of Internal Medicine, Hospital General de Castelló, Castelló, Spain; Jorge Rojas-Rodríguez, Department of Rheumatology, Specialties Hospital, Manuel Avila Camacho National Medical Centre, Puebla, Mexico; R. Roldan, Rheumatology Department, Hospital Reina Sofia, Cordoba, Spain; Allen D Sawitzke, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, USA; Cees G Schaar, Department of Haematology, Leiden University Medical Centre, The Netherlands; Yehuda Shoenfeld, Chaim-Sheba Medical Centre, Tel-Hashomer, Israel; Alenka Šipek-Dolnicar Department of Rheumatology, University Medical Center, Ljubljana, Slovenia; Alex C Spyropoulos, Clinical Thrombosis Center, Albuquerque, New Mexico, USA; Renato Sinico, Nephrology and Dialysis Unit and Center of Clinical Immunology and Rheumatology, San Carlo Borromeo Hospital, Milan, Italy; Ljudmila Stojanovich, Clinical-Hospital Center “Bezhanijaska Kosa”, Belgrade, Yugoslavia; Daryl Tan, Singapore General Hospital, Singapore; Maria Tektonidou, Department of Pathophysiology, Medical School, National University of Athens, Athens, Greece; Carlos Vasconcelos, Hospital General de San Antonio, Porto, Portugal; Marcos Paulo Veloso, Hospital Universitario Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro, Brazil; and Margaret Wislowska, Outpatients Department of Rheumatology, Central Clinical Hospital, Warsaw, Poland.